

Литература

1. Петренко Ю.М., Шашурин Д.А., Титов В.Ю. Новые источники окиси азота и их возможная физиологическая роль // Экспер. и клин. фармакол. – 2001 - №2. - С 72-80.
2. Gao W., Bentley R.C., Madden J.F., Clavien P.A. Apoptosis of sinusoidal endothelial cells is a critical mechanism of preservation injury in rat liver transplantation//Hepatology. –1998.-№6.-P.1652-1660.
3. Nakamitsu A., Hiyama E., Imamura Y., et al. Kupffer cell function in ischemic and nonischemic livers after hepatic partial ischemia/reperfusion//Surg Today.-2001.-№2. -P.140-148.

СНИЖЕНИЕ ТОНУСА КОРОНАРНЫХ СОСУДОВ ИЗОЛИРОВАННОГО СЕРДЦА КРЫСЫ ПРИ ЭНДОТОКСИНОВОМ ШОКЕ, ВЫЗВАННОЕ N-АЦЕТИЛЦИСТЕИНОМ

¹Цвирко И.А., ¹Беляева Л.Е., ¹Шебеко В.И., ¹Солодков А.П.,
²Манухина Е.Б.

¹*Государственный медицинский университет, г. Витебск,*
²*НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, г. Москва*

Активные формы кислорода оказывают выраженное влияние на сосудистый тонус в норме и при различных формах патологии, однако, механизмы такого влияния изучены пока ещё недостаточно [2]. Это влияние может быть опосредовано как через прямое действие активных форм кислорода на специфические молекулы-мишени, так и через изменение редокс-состояния клеток [1, 6]. Кроме того, активные формы кислорода и редокс-состояние клеток, вероятно, регулируют депонирование оксида азота в кровеносных сосудах. Известно, что при эндотоксическом шоке в кровеносных сосудах увеличивается образование оксида азота и активных форм кислорода [4]. В этих условиях может нарушаться редокс-состояние клеток кровеносных сосудов, приводя к изменению функционирования механизмов регуляции сосудистого тонуса, в том числе и NO-зависимых механизмов. N-ацетилцистеин - вещество, обладающее антиоксидантными свойствами и способностью вмешиваться в реакции обмена тиол-дисульфид [5], может оказывать выраженное влияние на редокс-состояние различных клеток. Использование этого вещества позволяет оценить важность нарушения редокс-регуляции клеток в изменении их функции.

Цель исследования - определение характера влияния тиол-содержащего антиоксиданта - N-ацетилцистеина на тонус коронарных сосудов при экспериментальном эндотоксиновом шоке в условиях интактной NO-синтазы и при ее ингибировании.

Материалы и методы исследования

Эксперименты выполнены на 54 крысах-самках линии Вистар массой 180-200 граммов. Все опыты производили под нембуталовым наркозом (60 мг/кг, внутривенно). Крысы были разделены на две группы: контрольную - сердце извлекали через шесть часов после однократного внутривенного введения 0,154 М раствора хлорида натрия; и опытную - сердце извлекали через шесть часов после однократного внутривенного введения липополисахарида *E. coli* (ЛПС) в дозе 5 мг/кг. Непосредственно перед извлечением сердца измеряли среднее артериальное давление в левой сонной артерии датчиком электроманометра ЕМТ-311 «Мингографа-81» и регистрировали частоту сердечных сокращений.

Изолированное по методу Лангендорфа сердце крысы перфузировали в условиях постоянной объемной скорости потока (4 мл/мин) стандартным раствором Кребса-Хензелята, азированным карбогеном (рН 7,3 - 7,4). После стабилизации коронарного перфузионного давления перфузию сердца переключали на гиперкалиевый раствор (34 мМ КСl), что приводило к значительному приросту коронарного перфузионного давления. Затем, на фоне стабилизированного перфузионного давления интрааортально вводили N-ацетилцистеин (10 мМ) в объеме 0,1 мл. в течение 1 минуты. Ингибирование NO-синтазы вызывали введением метилового эфира N- ω -нитро-L-аргинина - L-NAME (60 мкМ) в гиперкалиевый перфузионный раствор. Коронарное перфузионное давление измеряли при помощи датчика ЕМТ-34 электроманометра ЕМТ-311 («Мингограф-81»), соединенного с системой перфузии сердца вблизи аорты. По величине коронарного перфузионного давления судили о тонусе коронарных сосудов. Полученный цифровой материал обрабатывали по общепринятым методам вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Введение липополисахарида крысам приводило к развитию выраженной артериальной гипотензии (среднее артериальное давление через шесть часов после введения ЛПС составляло $87,4 \pm 6,4$ мм рт. ст., против $119,3 \pm 2,4$ мм рт. ст. у контрольных крыс). Это сопровождалось существенным увеличением частоты сердечных сокращений у опытных крыс ($237,1 \pm 4,1$ уд./мин, против $209,0 \pm 5,3$ уд./мин у контрольных крыс). При моделировании эндотоксинового шока погибло 22% крыс.

Исходное коронарное перфузионное давление было практически одинаковым в изолированном сердце контрольных и опытных крыс в условиях интактной NO-синтазы и при ее ингибировании (табл. 1). После переключения перфузии сердца с обычного раствора на гиперкалиевый наблюдалось постепенное увеличение коронарного перфузионного давления вследствие деполяризации мембран гладкомышечных клеток сосудов. При этом, в условиях интактной NO-синтазы стабилизовавшееся коронарное перфузионное давление было значительно больше при эндотоксиновом шоке, чем в контроле. Однако в условиях ингибирования NO-синтазы стабилизовавшееся коронарное перфузионное давление в контроле и при эндотоксиновом шоке было одинаковым (табл. 1). Значит, введение ЛПС существенно изменяло NO-зависимую регуляцию тонуса коронарных сосудов. Более выраженный прирост коронарного перфузионного давления в изолированном сердце в ответ на его перфузию гиперкалиевым раствором после введения эндотоксина может быть в существенной мере связан с уменьшением биологического действия NO вследствие повышенного образования супероксида в эндотелиоцитах и гладкомышечных клетках сосудов сердца.

Интрааортальное введение N-ацетилцистеина приводило к практически одинаковому уменьшению коронарного перфузионного давления в изолированном сердце контрольных крыс как при интактной NO-синтазе, так и при ее ингибировании (табл. 1). В то же время, снижение коронарного перфузионного давления в ответ на введение N-ацетилцистеина в условиях интактной NO-синтазы было более значительным при эндотоксиновом шоке, чем в контроле. Ингибирование NO-синтазы в изолированном сердце крыс, извлеченном после введения эндотоксина, уменьшало в 5 раз выраженность снижения коронарного перфузионного давления, вызванного N-ацетилцистеином (табл. 1).

Механизмы влияния N-ацетилцистеина на сосудистый тонус изучены недостаточно. Уже известно, что это тиол-содержащее вещество может высвобождать NO из его депонированных форм, а также активировать K^+ -каналы [3]. Однако учитывая возможность выраженного влияния N-ацетилцистеина на редокс-состояние клеток, механизмы его воздействия на сосудистый тонус могут быть более широкими.

Так как в настоящей работе не использовались ингибиторы расщепимой гуанилатциклазы, то оценить вклад высвобождения NO из депонированных форм в механизмы снижения тонуса коронарных сосудов в ответ на действие N-ацетилцистеина не представляется возможным. Можно предполагать, что вклад депонированных форм NO в снижение тонуса коронарных сосудов при эндотоксиновом шоке вряд ли является очень значительным. Об этом свидетельствует небольшое снижение коронарного перфузионного давления в изолированном сердце, получен-

ном после введения эндотоксина, при внутрикоронарном введении N-ацетилцистеина в условиях ингибирования NO-синтазы.

Таблица 1

Выраженность уменьшения коронарного перфузионного давления (ПД) в изолированном сердце крыс в ответ на введение N-ацетилцистеина (НАЦ) в контроле и при эндотоксиновом шоке (ЭШ), вызванном введением ЛПС

№ групп	Экспериментальные условия	Исходное ПД (мм рт. ст.)	ПД (мм рт. ст.) после KCl (34 мМ)	Уменьшение ПД после НАЦ (в % от прироста ПД)
1	Контроль (интактная NO-синтаза) n=15	22,5±1,7	55,8±3,1	8,9±2,4*
2	Контроль (ингибирование NO-синтазы) n=14	31,0±3,7	155,5±8,2	9,2±2,0
3	ЭШ (интактная NO-синтаза) n=11	20,1±2,9	114,1±7,5	21,1±6,0
4	ЭШ (ингибирование NO-синтазы) n=14	26,7±1,8	153,8±7,9	4,2±1,9**

Примечание: * $P < 0,05$, сравнение величин в группах №1 и №3;

** $P < 0,05$, сравнение величин в группах №3 и №4.

Необходимо, однако, принимать во внимание тот факт, что выявление депо NO в коронарных сосудах при эндотоксиновом шоке с помощью N-ацетилцистеина представляется затруднительным вследствие повышенного образования супероксида в клетках сосудистой стенки. Достаточно быстрое и значительное снижение тонуса коронарных сосудов N-ацетилцистеином в условиях интактной NO-синтазы при эндотоксиновом шоке, вероятно, связано как с повышением активности этого фермента, так и увеличением биологического действия NO. Такое действие N-ацетилцистеина, скорее всего, обусловлено его влиянием на редокс-состояние клеток коронарных сосудов через реакции обмена тиол-дисульфид.

Литература

1. Шебеко В.И. Редокс-регуляция динамического характера фенотипа эндотелиоцитов кровеносных сосудов // Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования. Труды научн. конф. - Витебск, 2000. - С.45-52.

2. Abe J-i., Berk B. C. Reactive oxygen species as mediators of signal transduction in cardiovascular disease. // Trends Cardiovasc. Med. - 1998. - V.8. - P.59-64.
3. Cotgreave I.A. N-Acetylcysteine: pharmacological consideration and experimental and clinical applications // Adv. Pharmacol. - 1997. - V.38. - P.205-227.
4. Harrison D.G. Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction // J. Clin. Invest. - 1997. - Vol.100, N 9. - P.2153-2157.
5. Muller B., Kleschyov A., Malblanc S., Stoclet J.C. N-acetylcysteine sensitive nitric oxide storage in lipopolysaccharide-treated rat aorta // J. Vasc. Res. - 1997. V.34, S.1. - A.098.
6. Suzuki Y.J., Ford G.D. Redox regulation of signal transduction in cardiac and smooth muscle // J. Mol. Cell Cardiol. - 1999. - Vol.31. - P.345-353.

АНАЛИЗ ЗАВИСИМОСТИ МЕЖДУ НАРАБОТКОЙ ОКСИДА АЗОТА И КОНЦЕНТРАЦИЕЙ ГЛЮКОЗЫ В ВОДНОМ РАСТВОРЕ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ УЛЬТРАЗВУКА IN VITRO

Чайковская Н.А., Максимович Н.Е.

*Институт биохимии НАН Беларуси, г. Гродно,
Государственный медицинский университет, г. Гродно*

Введение

Ультразвук (УЗ) широко используется в медицине для лечения многих заболеваний и клинической диагностики. Во время ультразвукового воздействия энергия передается в ткань через какую-либо контактную среду, например, гель, который наносится на поверхность кожи. Это способствует тому, что в области контакта излучателя с тканью возникают резкие максимумы интенсивности и могут быть получены высокие дозы излучения. По мнению некоторых авторов терапевтический эффект УЗ обусловлен его влиянием на кровоток, проявляющийся усилением кровообращения в органе, на который осуществляется воздействие[2]. Однако известно, что ультразвук провоцирует свободнорадикальные процессы in vivo. Известно, что химические эффекты сонолиза связаны с образованием кавитационных пузырьков, в которых происходит диссоциация паров воды на ОН- и Н- радикалы [4]. Образовавшиеся первичные кислородные свободные радикалы (КСР) взаимодействуют как между собой, так и с растворенными газами и образуют